

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Аторис

(Atoris®)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою містить 10 мг, 20 мг, 40 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію;

допоміжні речовини:

10 мг, 20 мг: повідон, натрію лаурилсульфат, кальцію карбонат, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, магнію стеарат;

оболонка: тальк, спирт полівініловий, макрогол 3000, титану діоксид (E171);

40 мг: повідон, натрію лаурилсульфат, кальцію карбонат, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, кросповідон, магнію стеарат;

оболонка: гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (E171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, круглі, трохи випуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТХ C10A A05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат містить активну речовину аторвастатин. Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМК-КоА-редуктази – ферменту, що визначає швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензиму А у мевалонат, що є попередником стеролів, зокрема холестерину. Тригліцериди та холестерин у печінці вбудовуються у молекули ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), надходять до плазми крові і транспортуються до периферичних тканин. Ліпопротеїн низької щільності (ЛПНЩ) утворюється з ЛПДНЩ і катаболізується, головним чином, шляхом взаємодії з високоафінними рецепторами ЛПНЩ (ЛПНЩ-рецептори).

Аторвастатин знижує концентрації холестерину у плазмі крові та ліпопротеїну у сироватці крові шляхом інгібування ГМК-КоА-редуктази, а згодом – біосинтезу холестерину у печінці, а також збільшує кількість печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин, що призводить до посилення захоплення і катаболізму ЛПНЩ.

Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ та число частинок ЛПНЩ. Аторвастатин спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин ефективно знижує рівень холестерину (ХС) ЛПНЩ у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, а це група, яка не завжди реагувала на терапію гіполіпідемічними засобами.

Крім впливу на ліпіди плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. Він пригнічує синтез ізопреноїдів – речовин, які діють як фактори росту на проліферацію клітин гладких м'язів судин, зменшує в'язкість плазми й активність деяких факторів коагуляції та агрегації. Завдяки такій дії він покращує гемодинаміку і сприяє нормалізації процесів коагуляції крові. Крім того, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази впливають на метаболізм макрофагів і, таким чином, пригнічують їх активацію, що зменшує ризик розриву атеросклеротичних бляшок.

Було показано, що аторвастатин знижує концентрації загального холестерину (30-46 %), ХС ЛПНЩ (41-61 %), аполіпопротеїну В (34-50 %) та тригліцеридів (14-33 %), спричинюючи варіабельне підвищення рівня ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А в ході дослідження, в якому вивчалася дозозалежність його ефекту. Ці результати узгоджуються з даними щодо хворих з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією, неродинними формами гіперхолестеринемії та змішаною гіперліпідемією, включаючи хворих з інсулінонезалежним цукровим діабетом.

Було доведено, що зниження рівнів загального холестерину, ХС ЛПНЩ та аполіпопротеїну В зменшує ризик серцево-судинних ускладнень та смертність від серцево-судинних захворювань.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому і досягає максимальної концентрації у плазмі через 1-2 години. Рівень поглинання та концентрація аторвастатину в плазмі крові залежить від дози аторвастатину. Біодоступність аторвастатину в формі таблеток в порівнянні з розчином становить 95 та 99% відповідно. Абсолютна біодоступність аторвастатину становить приблизно 14%, а системна доступність інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА-редуктази – приблизно 30%. Низька системна біодоступність зумовлена пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлункового тракту та біотрансформацією під час первинного проходження через печінку. Прийом їжі зменшує швидкість та ступінь поглинання препарату приблизно на 25 % та 9 % відповідно, що підтверджується рівнем максимальної концентрації та AUC, зниження рівня ХС ЛПНЩ не залежить від часу застосування. Концентрація аторвастатину в плазмі крові після прийому препарату ввечері нижче, ніж після прийому вранці (перевищує максимальну концентрацію та рівень AUC приблизно на 30%). Незважаючи на це, зниження рівня ХС ЛПНЩ не залежить від часу прийому препарату.

Розподіл

Середній об'єм розподілу аторвастатину дорівнює приблизно 381 л. Зв'язування з білками плазми крові становить $\geq 98\%$. Якщо значення співвідношення еритроцити/плазма крові становить приблизно 0,25, це вказує на низький рівень penetрації препарату в еритроцити. На підставі спостережень у щурів вважається, що аторвастатин здатний проникати у жіноче грудне молоко (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Особливості застосування»).

Метаболізм

Аторвастатин значною мірою метаболізується, утворюючи при цьому орто- і парагідроксильовані похідні та різні продукти $\square$ -окиснення. *In vitro* орто- і парагідроксильовані метаболіти проявляють інгібуючу активність щодо ГМГ-КоА-редуктази, еквівалентну дії аторвастатину. Інгібуючий ефект препарату відносно ГМГ-КоА-редуктази приблизно на 70% визначається активністю циркулюючих метаболітів. Дослідження *in vitro* підтверджують важливість біотрансформації аторвастатину під впливом цитохрому P450 3A4. Одночасний прийом аторвастатину та еритроміцину, інгібітора цитохрому P450 3A4, призводить до підвищення концентрації аторвастатину в плазмі крові. Дослідження *in vitro* також підтверджують той факт, що аторвастатин є слабким інгібітором цитохрому P450 3A4. При одночасному застосуванні аторвастатину та терфенадину, який в основному метаболізується системою цитохрому P450 3A4, концентрація останнього в плазмі крові майже не змінюється. Таким чином, мало ймовірно, що застосування цитохрому може значно змінити фармакокінетику інших субстратів цитохрому P450 3A4. У тварин ортогідроксильований метаболіт зазнає подальшої глюкуронізації.

Виділення

Аторвастатин та його метаболіти головним чином виводяться з жовчю після печінкової та/або позапечінкової біотрансформації, однак не зазнають шлунково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину у людей становить приблизно 14 годин. Інгібуюча активність відносно ГМГ-КоА-редуктази зберігається протягом 20-30 годин через присутність активних метаболітів. Після перорального прийому менше 2% аторвастатину визначається у сечі.

Популяції хворих

Люди літнього віку

Концентрація аторвастатину в плазмі крові у здорових літніх людей (віком ≥ 65 років) вища, ніж у молодших (приблизно на 40% від максимальної концентрації та на 30 % від рівня AUC).

Діти

Відомості про фармакокінетику аторвастатину у дітей відсутні.

Стать

Концентрація аторвастатину в плазмі крові у жінок відрізняється від такої у чоловіків (максимальна концентрація вище приблизно на 20%, а AUC нижче на 10%). Проте ці розбіжності не мають клінічного значення, а гіполіпідемічний ефект препарату у чоловіків та жінок майже однаковий.

Ниркова недостатність

Спосіб застосування та дози не впливають на концентрацію аторвастатину в плазмі крові та на його гіполіпідемічну дію. Таким чином, немає необхідності коригувати дозу препарату.

Гемодіаліз

Дослідження дії аторвастатину у пацієнтів із захворюваннями нирок у термінальній стадії не проводились. Зважаючи на те, що препарат активно зв'язується з білками плазми крові, гемодіаліз не може значно збільшувати кліренс аторвастатину.

Печінкова недостатність

У хворих з алкогольним цирозом печінки концентрація аторвастатину в плазмі крові значно збільшена (максимальна концентрація – приблизно в 16 разів, значення AUC – в 11 разів).

Клінічні характеристики.

Показання.

Запобігання серцево-судинним захворюванням

Дорослим пацієнтам без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця (ІХС), але з декількома факторами ризику ІХС, такими як літній вік, тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ або наявність ранньої ІХС у сімейному анамнезі, препарат показаний для:

- зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення інсульту;
- зменшення ризику виникнення стенокардії та необхідності проведення процедур реваскуляризації міокарда.

Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу та без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з декількома факторами ризику розвитку ІХС, такими як ретинопатія, альбумінурія, тютюнопаління або артеріальна гіпертензія, препарат показаний для:

- зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення інсульту.

Пацієнтам з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця препарат показаний для:

- зменшення ризику виникнення нелетального інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення летального та нелетального інсульту;
- зменшення ризику необхідності проведення процедур реваскуляризації міокарда;
- зменшення ризику необхідності госпіталізації у зв'язку із застійною серцевою недостатністю;
- зменшення ризику виникнення стенокардії.

Гіперліпідемія

- *Первинна гіперхолестеринемія (гетерозиготна сімейна і несімейна) та змішана дисліпідемія (тип Іа та Ів за класифікацією Фредріксона).* Як доповнення до дієти, щоб зменшити підвищені рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), аполіпопротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ).
- *Гіпертригліцеридемія (тип ІV за класифікацією Фредріксона).* Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці.
- *Первинна дисбеталіпопротеїнемія (тип ІІІ за класифікацією Фредріксона).* Для лікування пацієнтів у тих випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.
- *Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.* Для зменшення загального холестерину та ХС ЛПНЩ як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ) або якщо такі методи лікування недоступні.
- *Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (віком 10-17 років).* Як доповнення до дієти для зменшення рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ і аполіпопротеїну В у хлопчиків-підлітків та дівчат після початку менструацій віком від 10 до 17 років, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі:
 - а) холестерин ЛПНЩ залишається $\geq 5,0$ ммоль/л ($\square$ 190 мг/дл) або
 - б) холестерин ЛПНЩ $\geq 4,2$ ммоль/л ($\square$ 160 мг/дл) та:
 - ☐ у сімейному анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання або
 - ☐ два або більше інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань присутні у пацієнта дитячого віку.

Протипоказання.

- ☐ Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату.
- ☐ Захворювання печінки в гострій фазі або стійке підвищення (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в три чи більше разів.
- ☐ Препарат протипоказаний під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив на аторвастатин лікарських засобів, які приймають одночасно

Аторвастатин метаболізується за допомогою цитохрому P450 3A4 (CYP3A4) та є субстратом для

транспортних білків, наприклад печінкового переносника OATP1B1. Одночасний прийом лікарських засобів, які є інгібіторами CYP3A4 або транспортними білками, може призвести до підвищення концентрації аторвастатину в плазмі крові та до збільшення ризику міопатії. Цей ризик також може зрости при одночасному прийомі аторвастатину з іншими лікарськими засобами, які можуть спричинити міопатію, такими як циклоспорин, фібрати, ніотинова кислота або інгібітори цитохрому P450 3A4 (наприклад еритроміцин, азольні протигрибкові препарати).

Інгібітори CYP3A4

Відомо, що потужні інгібітори CYP3A4 призводять до значного підвищення концентрації аторвастатину (див. таблицю 1 та детальну інформацію, наведену нижче). Слід за можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A4 (наприклад з циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом та інгібіторами протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром тощо). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів з аторвастатином, слід розглянути можливість застосування меншої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта (див. таблицю 1).

Помірні інгібітори CYP3A4 (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флюконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові (див. таблицю 1). Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Дослідження взаємодії лікарських препаратів для оцінки впливу аміодарону чи верапамілу на аторвастатин не проводились. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність CYP3A4, а отже, одночасне призначення цих препаратів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів CYP3A4 слід розглянути доцільність призначення менших максимальних доз аторвастатину. Також рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта, після початку лікування інгібітором або після корекції його дози.

Стимулятори CYP3A4

Одночасний прийом аторвастатину зі стимуляторами цитохрому P450 3A (наприклад з ефавіренцом, рифампіном, звіробієм) може призвести до нестійкого зниження концентрацій аторвастатину в плазмі крові. Завдяки механізму подвійної взаємодії рифампіну (стимулювання цитохрому P450 3A та інгібування печінкового переносника OATP1B1) одночасний прийом аторвастатину та рифампіну рекомендований, оскільки прийом аторвастатину через великий проміжок часу після рифампіну пов'язується зі значним зниженням концентрацій аторвастатину в плазмі крові. Однак вплив рифампіну на концентрації аторвастатину у клітинах печінки невідомий, і за неможливості уникнути одночасного прийому слід уважно спостерігати за ефективністю лікування пацієнта.

Грейпфрутовий сік

Грейпфрутовий сок містить один чи більше компонентів, що інгібують CYP 3A4 і можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові, особливо при споживанні соку більше 1,2 л/добу.

Еритроміцин/кларитроміцин

При одночасному застосуванні аторвастатину та еритроміцину (500 мг 4 рази на добу) або кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу), які є інгібіторами цитохрому P450 3A4, підвищується концентрація аторвастатину в плазмі крові. Отже пацієнтам, які приймають кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати аторвастатин у дози вище 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Інгібітори протеази

Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні препарату з декількома комбінаціями інгібіторів протеази ВІЛ, а також з інгібітором протеази вірусу гепатиту С телапревіром, порівняно із застосуванням тільки препарату (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Тому пацієнтам, що приймають інгібітор протеази ВІЛ типранавір + ритонавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С телапревір, слід уникати одночасного застосування аторвастатину. Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. У пацієнтів, що приймають інгібітори протеази ВІЛ саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, доза препарату Аторвастатин КРКА не повинна перевищувати 20 мг та застосовуватись з обережністю (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). При застосуванні пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, доза

препарату не повинна перевищувати 40 мг, а також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу стану пацієнтів.

Ітраконазол

Одночасне застосування аторвастатину (40 мг) та ітраконазолу (200 мг) супроводжувалось підвищенням показника AUC аторвастатину. Отже пацієнтам, які приймають ітраконазол, слід з обережністю застосовувати аторвастатин у дози вище 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Циклоспорин

Аторвастатин та його метаболіти є субстратами транспортера OATP1B1. Інгібітори OATP1B1 (наприклад, циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні препарату в дозі 10 мг та циклоспорину в дозі 5,2 мг/кг /добу порівняно із застосуванням тільки препарату (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Слід уникати одночасного застосування препарату та циклоспорину (див. розділ «Особливості застосування»). Медичні рекомендації щодо застосування лікарських препаратів, що взаємодіють, підсумовано у Таблиці 2 (див. також розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

Таблиця 2.

Взаємодії лікарських засобів, пов'язані з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу

Препарати, що взаємодіють	Медичні рекомендації щодо застосування
Циклоспорин, інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір)	Уникати застосування аторвастатину
Інгібітор протеази ВІЛ (лопінавір + ритонавір)	Застосовувати з обережністю та в найменшій необхідній дозі
Кларитроміцин, ітраконазол, інгібітори протеази ВІЛ (саквінавір + ритонавір*, дарунавір + ритонавір, фосампренавір, фосампренавір + ритонавір)	Не перевищувати дозу 20 мг аторвастатину на добу
Інгібітор протеази ВІЛ (нелфінавір) Інгібітор протеази вірусу гепатиту С (боцепревір)	Не перевищувати дозу 40 мг аторвастатину на добу

*Застосовувати з обережністю та в найменшій необхідній дозі.

Гемфіброзил

У зв'язку із підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу при одночасному прийомі інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з гемфіброзилом, слід уникати сумісного застосування препарату з гемфіброзилом (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші фібрати. Оскільки відомо, що ризик розвитку міопатії під час лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази підвищується при одночасному прийомі інших фібратів, слід застосовувати з обережністю при сумісному використанні з іншими фібратами (див. розділ «Особливості застосування»).

Ніацин

Ризик виникнення побічних явищ з боку скелетних м'язів може збільшуватись при застосуванні препарату в комбінації з ніацином, а отже за таких умов слід розглянути можливість зниження дози препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Рифампін або інші індуктори цитохрому P450 3A4.

Одночасне застосування препарату з індукторами цитохрому P450 3A4 (наприклад, ефавіренз, рифампін) може призводити до нестійкого зменшення концентрації аторвастатину в плазмі крові. Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування препарату з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування препарату після введення рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину в плазмі.

Дилтіазему гідрохлорид

Одночасний прийом аторвастатину (40 мг) та дилтіазему (240 мг) супроводжується підвищенням концентрації аторвастатину в плазмі крові.

Циметидин
У результаті проведених досліджень ознак взаємодії аторвастатину та циметидину не виявлено.

Антациди
Одночасний пероральний прийом аторвастатину та суспензії антацидного препарату, що містить магній та алюмінію гідроксид, супроводжується зниженням концентрації аторвастатину в плазмі крові приблизно на 35 %. При цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінювалась.

Колестипол
Концентрація аторвастатину в плазмі крові була нижчою (приблизно на 25 %) при одночасному прийомі аторвастатину та колестиполу. При цьому гіполіпідемічна дія комбінації аторвастатину та колестиполу перевищувала ефект, який дає прийом кожного з цих препаратів окремо.

Азитроміцин
Одночасне призначення аторвастатину (10 мг 1 раз на добу) та азитроміцину (500 мг 1 раз на добу) не супроводжувалося змінами концентрації аторвастатину в плазмі крові.

Інгібіторитранспортнихбілків
Інгібітори транспортних білків (наприклад циклоспорин) здатні підвищувати рівень системної експозиції аторвастатину (див. таблицю 3). Вплив пригнічення накопичувальних транспортних білків на концентрацію аторвастатину в клітинах печінки невідомий. Якщо уникнути одночасного призначення цих препаратів неможливо, рекомендовано зниження дози та проведення клінічного моніторингу ефективності аторвастатину (див. таблицю 3).

Езетиміб
Застосування езетимібу як монотерапії пов'язують з розвитком явищ з боку м'язової системи, у тому числі рабдоміолізу. Таким чином, при одночасному застосуванні езетимібу та аторвастатину ризик розвитку цих явищ збільшується. Рекомендовано проводити належний клінічний моніторинг стану таких пацієнтів.

Фузидовакислота
Дослідження взаємодії аторвастатину та фузидової кислоти не проводились. Як і у випадку з іншими статинами, у постмаркетинговому періоді при одночасному прийомі аторвастатину та фузидової кислоти спостерігалися явища з боку м'язової системи (у тому числі рабдоміоліз). Механізм цієї взаємодії залишається невідомим. Пацієнти потребують пильного нагляду, може потребуватися тимчасове призупинення лікування аторвастатином.

Дигоксин
При одночасному застосуванні багаторазових доз препарату та дигоксину рівноважні концентрації дигоксину в плазмі підвищуються приблизно на 20 %. Слід належним чином контролювати стан пацієнтів, які приймають дигоксин.

Пероральні контрацептиви
Одночасне застосування препарату з пероральними контрацептивами підвищувало значення AUC для норетистерону та етинілестрадіолу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Ці підвищення слід брати до уваги при виборі перорального контрацептиву для жінки, яка приймає аторвастатин.

Варфарин
Аторвастатин не чинив клінічно значущої дії на протромбіновий час при застосуванні у пацієнтів, які проходили довготривале лікування варфарином.

Колхіцин
При одночасному застосуванні аторвастатину з колхіцином повідомлялося про випадки міопатії, в тому числі рабдоміолізу, тому слід з обережністю призначати аторвастатин з колхіцином.

Таблиця 1.

Вплив лікарських засобів, які приймають одночасно, на фармакокінетику аторвастатину

Одночасно застосовувані препарати та режим дозування	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Зміна AUC ¹	Зміна C _{max} ¹

2Циклоспорин 5,2 мг/кг/добу, стабільна доза	10 мг один раз на добу впродовж 28 днів	☐ разу	☐ разу
2Типранавір 500 мг двічі на добу /ритонавір 200 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг РД	☐ разу	☐ разу
2Телапревір 750 мг кожні 8 годин, 10 днів	20 мг РД	☐ разу	☐ разу
2, 3Саквінавір 400 мг двічі на добу/ ритонавір 400 мг двічі на добу, 15 днів	40 мг один раз на добу впродовж 4 днів	3,9 разу	4,3 разу
2Кларитроміцин 500 мг двічі на добу, 9 днів	80 мг 1 раз на добу впродовж 8 днів	4,4 разу	5,4 разу
2Дарунавір 300 мг двічі на добу/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 9 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	3,4 разу	2,25 разу
2Ітраконазол 200 мг 1 р.д., 4 дні	40 мг РД	3,3 разу	20 %
2Фосампренавір 700 мг двічі на добу/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 14 днів	10 мг один раз на добу впродовж 4 днів	2,53 разу	2,84 разу
2Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	2,3 разу	4,04 разу
2Нелфінавір 1250 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	74 %	2,2 разу
2Грейпфрутовий сік, 240 мл один раз на добу ⁴	40 мг 1 раз на добу	37 %	16 %
Дилтіазем 240 мг один раз на добу, 28 днів	40 мг 1 раз на добу	51 %	Без зміни
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу	33 %	38 %
Амлодипін 10 мг, разова доза	80 мг 1 раз на добу	15 %	☐ 12 %
Циметидин 300 мг один раз на добу, 4 тижні	10 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів	☐ Менше ніж 1 %	☐ 11 %
Колестипол 10 мг 2 рази на добу, 28 тижнів	40 мг 1 раз на добу впродовж 28 тижнів	Не визначено	☐ 26 % ⁵
Маалокс ТС 30 мл один раз на добу, 17 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	☐ 33 %	☐ 34 %
Ефавіренз 600 мг один раз на добу, 14 днів	10 мг впродовж 3 днів	☐ 41 %	☐ 1 %
2Рифампін 600 мг один раз на добу, 7 днів (при одночасному введенні) ⁶	40 мг 1 раз на добу	30 %	2,7 разу
2Рифампін 600 мг один раз на добу, 5 днів (окремими дозами) ⁶	40 мг 1 раз на добу	☐ 80 %	☐ 40 %
2Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	35 %	☐ Менше ніж 1 %
2Фенофібрат 160 мг 1 раз на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	3 %	2 %

2	Боцепревір 800 мг 3 рази на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу 2,30 разу	2,66 разу

- 1 Дані, представлені як зміна у х разів, являють собою просте співвідношення між випадками одночасного застосування препаратів та застосування тільки аторвастатину (тобто, 1-кратний = без зміни). Дані, представлені у % зміни, являють собою % різницю відносно показників при застосуванні аторвастатину окремо (тобто, 0 % = без зміни).
- 2 Для отримання інформації про клінічну значущість див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».
- 3 Доза комбінації препаратів саквінавір + ритонавір у цьому дослідженні не є клінічно застосовуваною дозою. Підвищення експозиції аторвастатину при застосуванні в клінічних умовах ймовірно буде вищим, ніж те, яке спостерігалось в цьому дослідженні. Тому слід з обережністю застосовувати препарат у найнижчій необхідній дозі.
- 4 Повідомлялося про більші підвищення AUC (до 2,5 разу) та/або C_{max} (до 71 %) при надмірному споживанні грейпфрутового соку (750 мл – 1,2 літра на добу або більше).
- 5 Поодинокій зразок, взятий через 8-16 год після прийому дози препарату.
- 6 Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування аторвастатину з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування аторвастатину після застосування рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину в плазмі.

Таблиця 2.

Вплив аторвастатину на фармакокінетику одночасно застосовуваних лікарських засобів

Аторвастатин	Одночасно застосовуваний лікарський засіб та режим дозування		
	Препарат/доза (мг)	Зміна AUC	Зміна C _{max}
80 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	Антипірин, 600 мг 1 раз на добу	3 %	↓ 11 %
80 мг 1 раз на добу впродовж 14 днів	¹ Дигоксин 0,25 мг 1 раз на добу, 20 днів	15 %	20 %
40 мг 1 раз на добу впродовж 22 днів	Пероральні контрацептиви 1 раз на добу, 2 місяці – норетистерон 1 мг – етинілестрадіол 35 мкг	28 % 19 %	23 % 30 %
10 мг раз на добу	Типранавір 500 мг 2 рази на добу/ ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	Без зміни	Без зміни
10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	□ 27 %	□ 18 %
10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	Фосампренавір 700 мг 2 рази на добу /ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 14 днів	Без зміни	Без зміни

¹ Для отримання інформації про клінічну значущість див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Особливості застосування.

Скелетні м'язи

Надходили рідкісні повідомлення про випадки рабдоміолізу з гострою нирковою недостатністю внаслідок міоглобінурії при застосуванні препарату та інших лікарських препаратів цього класу. Наявність в анамнезі порушення функції нирок може бути фактором ризику для розвитку рабдоміолізу. Такі пацієнти потребують більш ретельного моніторингу для виявлення порушень з боку скелетних м'язів.

Аторвастатин, як і інші препарати групи статинів, іноді спричинює міопатію, що визначається як болі у м'язах або слабкість м'язів у поєднанні з підвищенням показників креатинфосфокінази (КФК) в понад 10 разів вище верхньої межі норми. Одночасне застосування вищих доз аторвастатину з певними лікарськими препаратами, такими як циклоспорин і потужні інгібітори СYP3A4 (наприклад, кларитроміцин, ітраконазол та інгібітори протеаз ВІЛ) підвищує ризик міопатії/рабдоміолізу.

Надходили рідкісні повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої міопатії

(ІОНМ) – аутоімунної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ характеризується наступними ознаками: слабкість проксимальних м'язів та підвищений рівень креатинкінази у сироватці, які зберігаються, незважаючи на припинення лікування статинами; м'язова біопсія виявляє некротизуючу міопатію без значного запалення; при застосуванні імуносупресивних засобів спостерігається позитивна динаміка.

Можливість розвитку міопатії слід розглядати у будь-якого пацієнта з дифузними міалгіями, болісністю або слабкістю м'язів та/або значним підвищенням КФК. Пацієнтам слід порекомендувати негайно повідомляти про випадки болю у м'язах, болісності або слабкості м'язів невідомої етіології, особливо якщо це супроводжується відчуттям нездужання або підвищенням температури, або якщо ознаки та симптоми захворювання м'язів зберігаються після припинення прийому препарату. Лікування препаратом слід припинити у випадку значного підвищення рівня КФК, діагностування або підозри на міопатію. Ризик міопатії під час лікування препаратами цього класу підвищується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброевої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, інгібітору протеази вірусу гепатиту С талапревіру, комбінацій інгібіторів протеази ВІЛ, в тому числі саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, типранавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір та фосампренавір + ритонавір, а також ніацину або антимікотиків групи азолів. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії препаратом та похідних фіброевої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, комбінацій саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавіру, фосампренавір + ритонавір, антимікотиків групи азолів або ліпідомодифікуючих доз ніацину, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризики, а також ретельно моніторити стан пацієнтів щодо будь-яких ознак або симптомів болю, болісності або слабкості у м'язах, особливо протягом початкових місяців терапії та протягом будь-якого з періодів титрування дози у напрямку збільшення будь-якого з препаратів. Слід розглянути можливість застосування низьких початкових та підтримуючих доз аторвастатину при одночасному прийомі з вищезгаданими лікарськими препаратами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»). У таких ситуаціях може розглядатись можливість періодичного визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти випадкам тяжкої міопатії.

Повідомлялося про випадки міопатії, в тому числі рабдоміолізу, при одночасному застосуванні аторвастатину з колхіцином, тому аторвастатин з колхіцином слід призначати пацієнтам з обережністю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Терапію препаратом слід тимчасово припинити або повністю зупинити у будь-якого пацієнта з гострим, серйозним станом, що вказує на розвиток міопатії, або за наявності фактору ризику розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (наприклад, тяжка гостра інфекція, гіпотензія, хірургічна операція, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади, а також неконтрольовані судоми).

Порушення функції печінки

Було показано, що статини, як і деякі інші гіполіпідемічні терапевтичні засоби, пов'язані з відхиленням від норми біохімічних показників функції печінки. Стійке підвищення (більш ніж у 3 рази вище верхньої межі нормального діапазону, яке виникло 2 рази або більше) рівнів сироваткових трансаміназ спостерігалось у 0,7 % пацієнтів, які отримували під час клінічних досліджень. Частота випадків цих відхилень від норми становила 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % та 2,3 % для доз препарату 10, 20, 40 та 80 мг відповідно.

Повідомлялося про розвинення жовтяниці у одного пацієнта. Підвищенні показники функціональних проб печінки (ФПП) у інших пацієнтів не були пов'язані з жовтяницею або іншими клінічними ознаками та симптомами. Після зменшення дози перерви в застосуванні препарату або припинення його застосування рівні трансаміназ поверталися до рівнів перед лікуванням або приблизно цих рівнів без залишкових явищ. 18 з 30 пацієнтів зі стійким підвищенням показників функціональних проб печінки продовжували лікування препаратом у менших дозах.

Перед тим як розпочинати терапію препаратом, рекомендується отримати результати аналізів показників ферментів печінки та здавати аналізи повторно у разі клінічної потреби. Надходили рідкісні постресстраційні повідомлення про випадки летальної та нелетальної печінкової недостатності у пацієнтів, що приймали препарати групи статинів, у тому числі аторвастатин. У випадку серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемією або жовтяницею під час застосування препарату негайно припиніть лікування. Якщо не визначено альтернативної етіології, не слід повторно розпочинати лікування препаратом.

Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам, які вживають значні кількості алкоголю та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Аторвастатин протипоказаний при активному захворюванні печінки або стійкому підвищенні рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології (див. розділ «Протипоказання»).

Ендокринна функція

Повідомлялося про підвищення рівня HbA1c та концентрації глюкози в сироватці натще при застосуванні інгібіторів ГМГ- КоА-редуктази, в тому числі й препарату .

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію наднирникових та/або гонадних стероїдів. Клінічні дослідження показали, що не знижує базальну концентрацію кортизолу плазми та не пошкоджує наднирниковий резерв. Вплив статинів на запліднюючу здатність сперми не досліджувався у достатньої кількості пацієнтів. Невідомо, яким чином препарат впливає, та чи взагалі впливає, на систему «статеві залози-гіпофіз-гіпоталамус» у жінок в передменопаузальний період. Слід бути обережним при одночасному застосуванні препарату групи статинів з лікарськими препаратами, які можуть знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

Застосування пацієнтам з нещодавніми випадками інсульту або транзиторної ішемічної атаки

Повідомлялося, що деякі вихідні характеристики, в тому числі наявність випадків геморагічного та лакунарного інсульту у пацієнтів були пов'язані з вищою частотою випадків геморагічного інсульту у пацієнтів, що отримували аторвастатин (див. розділ «Побічні реакції»).

Серед пацієнтів літнього віку не спостерігалось жодної загальної відмінності в безпечності та ефективності препарату порівняно з молодшими пацієнтами, так само як не було зареєстровано жодних відмінностей у відповіді на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами згідно іншого клінічного досвіду, проте не можна виключати більшу чутливість деяких старших пацієнтів. Оскільки старший вік (понад 65 років) є фактором схильності до міопатії, слід з обережністю призначати людям літнього віку.

Печінкова недостатність

Протипоказаний пацієнтам з активним захворюванням печінки, включно зі стійким підвищенням рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

До початку лікування

Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до розвитку рабдоміолізу. До початку лікування статинами у пацієнтів, схильних до розвитку рабдоміолізу, слід визначати рівень КК при:

- порушенні функції нирок;
- гіпофункції щитовидної залози;
- спадкових розладах м'язової системи у родинному або особистому анамнезі;
- перенесених у минулому випадках токсичного впливу статинів або фібратів на м'язи;
- перенесених у минулому захворюваннях печінки та/або вживанні великих кількостей алкоголю.

Для пацієнтів літнього віку (більше 70 років) необхідність проведення означених заходів слід оцінювати з урахуванням наявності інших факторів схильності до розвитку рабдоміолізу.

Підвищення рівня препарату у плазмі крові, можливе, зокрема, у разі взаємодії та застосування особливим популяціям пацієнтів, у тому числі пацієнтам зі спадковими хворобами.

У таких випадках рекомендовано оцінювати співвідношення ризиків та можливої користі від лікування та проводити клінічний моніторинг стану пацієнтів. Якщо до початку лікування рівень КК значно підвищений (перевищує ВМН більш ніж у 5 разів), лікування починати не слід.

Вимірювання рівня креатинінази

Рівень креатинінази не слід визначати після інтенсивних фізичних навантажень або за наявності будь-яких можливих альтернативних причин підвищення рівня КК, оскільки це може ускладнити розшифрування результатів. Якщо на вихідному рівні спостерігається значне підвищення КК (перевищення ВМН більш ніж у 5 разів), то через 5-7 днів необхідно провести повторне визначення для підтвердження результату.

Підчаслікування

Пацієнти повинні знати про необхідність негайно повідомляти про розвиток болю у м'язах, судом чи слабкості, особливо коли вони супроводжуються нездужанням або гарячкою.

У випадку появи цих симптомів під час лікування аторвастатином необхідно визначити рівень КК у цього пацієнта. Якщо рівень КК значно підвищений (перевищує ВМН більш ніж у 5 разів), лікування слід припинити.

Доцільність припинення лікування слід також розглянути, якщо підвищення рівня КК не сягає п'ятикратного перевищення ВМН, але симптоми з боку м'язів мають тяжкий характер та щоденно стають причиною неприємних відчуттів.

Після зникнення симптомів та нормалізації рівня КК можна розглянути можливість відновлення лікування аторвастатином чи початку лікування альтернативним статином за умови застосування мінімальної можливої дози препарату та ретельного нагляду за станом пацієнта.

Лікування аторвастатином необхідно припинити, якщо спостерігається клінічно значуще підвищення рівня КК (перевищення ВМН більш ніж у 10 разів) або у випадку встановлення діагнозу рабдоміолізу (або підозри на розвиток рабдоміолізу).

Одночасне застосування з іншими лікарськими препаратами

Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими препаратами, що можуть збільшити концентрацію аторвастатину в плазмі крові. Прикладами таких препаратів можуть виступати потужні інгібітори СYP3A4 чи транспортних білків: циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, посаконазол та інгібітори протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір тощо. При одночасному застосуванні з гемфіброзілом та іншими похідними фібрової кислоти, еритроміцином, ніацином та езетимібом також зростає ризик виникнення міопатій. Якщо можливо, слід застосовувати інші лікарські препарати (що не взаємодіють з аторвастатином) замість вищезгаданих.

Якщо необхідно проводити одночасне лікування аторвастатином та згаданими препаратами, слід ретельно зважити користь та ризики від одночасного лікування. Якщо пацієнти приймають лікарські препарати, що підвищують концентрацію аторвастатину в плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у випадку застосування потужних інгібіторів СYP3A4 слід розглянути можливість застосування меншої початкової дози аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.

Не рекомендується одночасно призначати аторвастатин та фузидову кислоту, тому варто розглянути можливість тимчасової відміни аторвастатину на період лікування фузидовою кислотою.

Інтерстиціальна хвороба легенів

Під час лікування деякими статинами (особливо під час тривалого лікування) були описані виняткові випадки розвитку інтерстиціальної хвороби легенів. До проявів цієї хвороби можна віднести задишку, непродуктивний кашель та загальне погіршення самопочуття (стомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). У разі виникнення підозри на інтерстиціальну хворобу легенів слід припинити лікування статинами.

Наповнювачі

До складу препарату входить лактоза. Цей препарат не слід приймати пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози. Терапія ліпідомодифікаційними препаратами повинна бути одним зі складових компонентів комплексної терапії для пацієнтів зі значно підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних захворювань судин через гіперхолестеринемію. Медикаментозна терапія рекомендується як доповнення до дієти, коли результату від дотримання дієти, що обмежує споживання насичених жирів та холестерину, а також від застосування інших немедикаментозних заходів було недостатньо. Пацієнтам з ішемічною хворобою серця або з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця прийом препарату можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.

Обмеження застосування

Обмеження застосування не досліджували за умов, коли основним відхиленням від норми з боку ліпопротеїнів є підвищення рівня хіломікронів (типи I та V за класифікацією Фредріксона).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Аторвастатин не рекомендований жінкам репродуктивного віку, які не використовують надійний засіб контрацепції. Якщо під час лікування аторвастатином пацієнтка вирішить завагітніти, вона повинна припинити прийом препарату не пізніше ніж за місяць до запланованої вагітності.

Статини можуть завдавати шкоди плоду. Аторвастатин КРКА можна застосовувати жінкам дітородного віку, тільки якщо імовірність вагітності дуже мала, а пацієнтка була проінформована про потенційний ризик. Якщо жінка завагітніла в період лікування препаратом, слід негайно припинити прийом препарату та повторно проінформувати пацієнтку про потенційний ризик для плода та відсутність відомої клінічної користі від продовження прийому препарату під час вагітності. При нормальному протіканні вагітності рівні сироваткового холестерину та тригліцеридів підвищуються. Прийом гіполіпідемічних лікарських засобів під час вагітності не матиме корисного ефекту, оскільки холестерин та його похідні необхідні для нормального розвитку плода. Адекватних та добре контрольованих досліджень застосування аторвастатину під час вагітності не проводилось. Надходили рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробної експозиції до статинів.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає аторвастатин у жіноче грудне молоко, однак відомо, що невелика кількість іншого лікарського препарату цього класу проникає в жіноче грудне молоко. Оскільки статини здатні викликати серйозні небажані реакції у немовлят, які знаходяться на грудному вигодуванні, жінкам, які потребують лікування препаратом, не слід годувати груддю своїх немовлят (див. розділ «Протипоказання»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Немає повідомлень про вплив Аторвастатину КРКА на здатність керувати автомобілем і використовувати технічні пристрої. Але під час застосування препарату деякі пацієнти можуть відчувати запаморочення, судом м'язів. Тому під час лікування слід бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Гіперліпідемія (гетерозиготна сімейна та несімейна) та змішана дисліпідемія (тип Іа та ІІb за класифікацією Фредріксона)

Рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 мг або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, що потребують значного зниження рівня ХС ЛПНЩ (більш ніж на 45 %), терапія може бути розпочата із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон препарату знаходиться у межах від 10 до 80 мг один раз на добу. Препарат можна приймати разовою дозою у будь-якій годині та незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від цілі лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу.

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (віком 10-17 років)

Рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 мг/добу; максимальна рекомендована доза – 20 мг/добу (дози препарату, що перевищують 20 мг, у цій групі пацієнтів не досліджувалися). Дози препарату слід підбирати індивідуально. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Доза аторвастатину для пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Аторвастатин КРКА слід застосовувати як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ) або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні.

Одночасна гіполіпідемічна терапія

Аторвастатин КРКА можна застосовувати з секвестрантами жовчних кислот. Комбінацію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та фібратів слід загалом застосовувати з обережністю (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок

Захворювання нирок не впливає ні на концентрації в плазмі, ні на зниження рівня ХС ЛПНЩ при застосуванні препарату; отже, коригування дози препарату для пацієнтів з порушенням функції нирок не потрібне (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

Дозування для пацієнтів, які приймають циклоспорин, кларитроміцин, ітраконазол або певні інгібітори протеаз

Слід уникати лікування препаратом пацієнтів, які приймають циклоспорин або інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), або інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір). Слід з обережністю призначати пацієнтам з ВІЛ, що приймають лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, що приймають кларитроміцин, ітраконазол, або для пацієнтів з ВІЛ, що приймають комбінації саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, терапевтичну дозу препарату слід обмежити дозою у 20 мг, а також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату. Для пацієнтів, що приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, лікування препаратом слід обмежити дозою до 40 мг, а також рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Повідомлялося про дослідження безпечності та ефективності аторвастатину у пацієнтів віком 10-17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією протягом 6 місяців у хлопчиків-підлітків та дівчат після початку менструацій. Пацієнти, які отримували лікування препаратом, мали загалом подібний профіль небажаних реакцій до пацієнтів, що отримували плацебо. Інфекційні захворювання були тими небажаними явищами, які найчастіше спостерігалися в обох групах, незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку. У цій групі пацієнтів не досліджувалися дози препарату більші за 20 мг. У цьому вузькому контрольованому дослідженні не було виявлено значущого впливу препарату на ріст або статеве дозрівання хлопців або на довжину менструального циклу у дівчат (див. розділи «Побічні реакції», «Спосіб застосування та дози»). Дівчат-підлітків слід проконсультувати щодо прийнятних методів контрацепції протягом періоду лікування препаратом (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Застосування в окремих групах пацієнтів»).

Не повідомлялося про дослідження пацієнтів препубертатного віку або пацієнтів молодше 10 років. Повідомлялося про дослідження клінічної ефективності аторвастатину в дозах до 80 мг/добу протягом 1 року у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, до якого було включено 8 пацієнтів дитячого віку (див. розділ «Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія»).

Передозування.

Специфічного лікування передозування препаратом немає. У випадку передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та за необхідності застосовувати підтримуючі заходи. Через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми не слід очікувати значного посилення кліренсу препарату за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

У зв'язку з тим, що клінічні дослідження проводяться в умовах, які коливаються у широких межах, частоту виникнення небажаних реакцій, що спостерігаються під час клінічних досліджень лікарського препарату, не можна безпосередньо порівнювати з показниками, отриманими під час клінічних досліджень іншого препарату, та вони можуть не відображати показники частоти, що спостерігається у клінічній практиці.

Згідно інформації клінічних досліджень, у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином найчастіше спостерігалися п'ять небажаних реакцій, що призводили до припинення застосування препарату та траплялися з частотою вищою ($\geq 2\%$) ніж у групі плацебо, були: міалгія (0,7 %), діарея (0,5 %), нудота (0,4 %), підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) (0,4 %) та печінкових ферментів (0,4 %).

Найбільш частими побічними реакціями ($\geq 2\%$ порівняно з плацебо) незалежно від причинності, у пацієнтів, які отримували плацебо у дослідженнях ($n = 8755$) були: назофарингіт (8,3 %), артралгія (6,9 %), діарея (6,8 %), біль у кінцівках (6,0 %) та інфекція сечовивідних шляхів (5,7 %).

У таблиці 1 підсумовується частота клінічних небажаних реакцій, незалежно від причинного зв'язку, зареєстрованих у 2 % пацієнтів або більше та з частотою, вищою ніж у групах плацебо, у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином.

Таблиця 1.

Клінічні небажані реакції, що виникали у 2 % пацієнтів та більше, які отримували лікування будь-якою дозою аторвастатина, та з частотою, вищою ніж плацебо, незалежно від причинного зв'язку (% пацієнтів).

Небажана реакція*	Будь-яка доза N=8755	10 мг N=3908	20 мг N=188	40 мг N=604	80 мг N=4055	Плацебо N=7311
Назофарингіт	8,3	12,9	5,3	7	4,2	8,2
Артралгія	6,9	8,9	11,7	10,6	4,3	6,5
Діарея	6,8	7,3	6,4	14,1	5,2	6,3
Біль у кінцівках	6	8,5	3,7	9,3	3,1	5,9
Інфекція сечовивідних шляхів	5,7	6,9	6,4	8	4,1	5,6
Диспепсія	4,7	5,9	3,2	6	3,3	4,3
Нудота	4	3,7	3,7	7,1	3,8	3,5
М'язово-скелетний біль	3,8	5,2	3,2	5,1	2,3	3,6
М'язові спазми	3,6	4,6	4,8	5,1	2,4	3
Міалгія	3,5	3,6	5,9	8,4	2,7	3,1
Безсоння	3	2,8	1,1	5,3	2,8	2,9
Фаринголарингеальний біль	2,3	3,9	1,6	2,8	0,7	2,1
* Небажана реакція > 2 % у будь-якій дозі більше ніж плацебо						

До інших небажаних реакцій, про які повідомлялося під час плацебо-контрольованих досліджень, належать:

загальні порушення: відчуття нездужання, пірексія;

з боку травної системи: шлунково-кишковий дискомфорт, відрижка, метеоризм, гепатит, холестаз;

з боку скелетно-м'язової системи: м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шиї, набрякання суглобів, тендінопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля);

з боку метаболізму та харчування: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності креатинфосфокінази, гіперглікемія;

з боку нервової системи: кошмарні сновидіння;

з боку дихальної системи: носова кровотеча;

з боку шкіри та її придатків: кропив'янка;

з боку органів зору: нечіткість зору, порушення зору;

з боку органів слуху та рівноваги: шум у вухах;

з боку сечостатевої системи: лейкоцитурія;

з боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

Порушення функції нервової системи: головний біль, запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферичні нейропатії.

Порушення функції шлунково-кишкового тракту: запор; нечасто: панкреатит, блювання.

Порушення функції скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у суглобах, біль у спині, міопатія, міозит, рабдоміоліз.

Загальні порушення: астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність.

Порушення метаболізму та харчування: гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія.

Порушення функції печінки та жовчного міхура: надзвичайно рідкісні: печінкова недостатність.

Порушення з боку шкіри та сполучної тканини: шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Розлади дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: біль у горлі та гортані.

Розлади системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

Розлади імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія.

Розлади органів зору: затуманення зору.

Зміни результатів лабораторних аналізів: відхилення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази крові, позитивний результат аналізу на вміст лейкоцитів у сечі.

Побічні реакції, які виникли під час клінічних досліджень: інфекція сечовивідного тракту, цукровий діабет, інсульт, підвищення активності трансаміназ сироватки крові (мало дозозалежний характер та було оборотним у всіх пацієнтів), зростання активності креатин-кінази сироватки крові, цукровий діабет.

Досвід пострестраційного застосування препарату.

Протягом пострестраційного застосування препарату Аторис® були виявлені нижчезазначені небажані реакції. Оскільки про ці реакції повідомляється на добровільній основі від популяції невідомого розміру, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату.

До небажаних реакцій, пов'язаних із лікуванням препаратом Аторис®, зареєстрованих після виходу препарату на ринок, незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку, належать реакції: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, бульозні висипання (у тому числі ексудативна багатоформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз), рабдоміоліз, підвищена втомлюваність, розрив сухожилля, летальна та нелетальна печінкова недостатність, запаморочення, депресія, периферична нейропатія та панкреатит.

Надходили рідкісні повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів (див. розділ «Особливості застосування»).

Надходили рідкісні пострестраційні повідомлення про когнітивні розлади (наприклад втрата пам'яті, безпам'ятність, амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів. Звіти загалом не відносились до категорії серйозних небажаних реакцій та ці прояви були оборотними після припинення прийому статинів, з різним часом до початку прояву симптому (від 1 дня до кількох років) та зникнення симптому (медіана тривалості становила 3 тижні).

Під час застосування деяких статинів були описані такі небажані явища: розлад статевої функції; виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легенів, особливо під час довгострокового лікування.

Під час постмаркетингових спостережень повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції.

Порушення функції кровоносної та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

Порушення функції імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія (у тому числі анафілактичний шок).

Порушення метаболізму та харчування: збільшення маси тіла.

Порушення функції нервової системи: головний біль, гіпестезія, дисгевзія.

Розлади шлунково-кишкового тракту: біль у животі.

Порушення функції органів слуху та лабіринту: шум у вухах.

Шкіра та підшкірна тканина: кропив'янка.

Порушення функції скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: артралгія, біль у спині.

Загальні порушення: біль у грудях, периферичний набряк, нездужання, втома.

Зміни результатів лабораторних аналізів: підвищення активності аланін-амінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові.

Діти (віком 10-17 років)

Повідомлялося що під час контрольованого дослідження у хлопців та у дівчат після початку менструацій, профіль безпеки та переносимості аторвастатина у дозі від 10 мг до 20 мг на добу був загалом подібним до профілю плацебо (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Діти»).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

10 мг, 20 мг: 10 таблеток у блістері; по 3 або по 9 блістерів у картонній коробці.

40 мг: по 10 таблеток у блістері; по 1 або по 3, або по 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.